

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

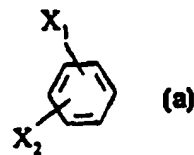
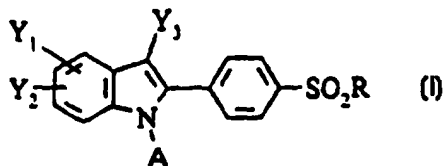


## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
| (51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :<br><b>C07D 209/10, A61K 31/40, C07D 409/04, 401/04, 405/04, 403/04</b>   |  | <b>A1</b>  | (11) Numéro de publication internationale: <b>WO 98/05639</b>       |
|  |  |  | (43) Date de publication internationale: 12 février 1998 (12.02.98) |
| (21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR97/01432</b>  |  | (81) Etats désignés: <b>AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b> |   |
| (22) Date de dépôt international: <b>31 juillet 1997 (31.07.97)</b>  |  |  |   |
| (30) Données relatives à la priorité:<br><b>96/09741 1er août 1996 (01.08.96) FR</b>   |  |  |   |
| (60) Brevet ou demande principal(e)<br>(63) Apparenté(e) par continuation<br><b>US 08/723,450 (CIP)</b><br><b>Déposé(e) le 7 octobre 1996 (07.10.96)</b>   |  |  |   |
| (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): <b>LABORATOIRES UPSA [FR/FR]; 304, avenue Docteur Jean Bru, F-47000 Agen (FR).</b>   |  | <b>Publiée</b><br><br><i>Avec rapport de recherche internationale.</i><br><i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>   |   |
| (72) Inventeurs; et  |  |  |   |
| (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): <b>GÜNGÖR, Timur [FR/FR]; 61, avenue de Buzenval, F-92500 Rueil Malmaison (FR). TEULON, Jean-Marie [FR/FR]; 13, avenue Guibert, F-78170 La Celle Saint Cloud (FR).</b> |  |  |   |
| (74) Mandataires: <b>HUBERT, Philippe etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).</b>   |  |  |   |

(54) Title: 1,2-DIARYLINDOLE AS COX-2 INHIBITORS

**(54) Titre: 1,2-DIARYLINDOLES EN TANT QU'INHIBITEURS DE COX-2**



**(57) Abstract**

Derivatives of formula (I), wherein R is a C<sub>1-6</sub> lower alkyl radical, a C<sub>1-6</sub> lower haloalkyl radical or an NH<sub>2</sub> grouping; A is an aromatic ring (a) or a heterocyclic thiophene, furan, pyriding or pyrimidine ring; each of Y<sub>1</sub> and Y<sub>2</sub>, which are the same or different, is a hydrogen atom, a halogen atom, an OR' radical where R' is a hydrogen atom or a C<sub>1-6</sub> lower alkyl radical, a C<sub>1-6</sub> lower alkyl radical, and SO<sub>2</sub>R grouping where R has the meaning given above; and Y<sub>3</sub> is a hydrogen atom or a C<sub>1-6</sub> lower alkyl radical; and the therapeutical use thereof, particularly as drugs having anti-inflammatory and pain relieving properties, are disclosed.

**(57) Abrégé**

La présente invention concerne les dérivés de formule (I), dans laquelle: R représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical halogéno alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement -NH<sub>2</sub>, A représente un cycle aromatique (a); A peut également représenter un hétérocycle thiophène, furane, pyridine ou pyrimidine; Y<sub>1</sub> et Y<sub>2</sub> représentent indépendamment l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical OR', R' représentant l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, un groupement SO<sub>2</sub>R, R ayant la même signification que ci-dessus; Y<sub>3</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, et leur utilisation en thérapeutique notamment comme médicaments à propriétés anti-inflammatoires et antalgiques.

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |   |    |  |    |                       |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie                   | ES | Espagne                                       | LS | Lesotho                                  | SI | Slovénie              |
| AM | Arménie                   | FI | Finlande                                      | LT | Lituanie                                 | SK | Slovaquie             |
| AT | Autriche                  | FR | France  | LU | Luxembourg                               | SN | Sénégal               |
| AU | Australie                 | GA | Gabon   | LV | Lettonie                                 | SZ | Swaziland             |
| AZ | Azerbaïdjan               | GB | Royaume-Uni                                   | MC | Monaco                                   | TD | Tchad                 |
| BA | Bosnie-Herzégovine        | GE | Géorgie                                       | MD | République de Moldova                    | TG | Togo                  |
| BB | Barbade                   | GH | Ghana   | MG | Madagascar                               | TJ | Tadjikistan           |
| BE | Belgique                  | GN | Guinée  | MK | Ex-République yougoslave<br>de Macédoine | TM | Turkménistan          |
| BF | Burkina Faso              | GR | Grèce   | ML | Mali                                     | TR | Turquie               |
| BG | Bulgarie                  | HU | Hongrie                                       | MN | Mongolie                                 | TT | Trinité-et-Tobago     |
| BJ | Bénin                     | IE | Irlande                                       | MR | Mauritanie                               | UA | Ukraine               |
| BR | Brsil                     | IL | Israël  | MW | Malawi                                   | UG | Ouganda               |
| BY | Bélarus                   | IS | Islande                                       | MX | Mexique                                  | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada                    | IT | Italie  | NE | Niger                                    | UZ | Ouzbékistan           |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon   | NL | Pays-Bas                                 | VN | Viet Nam              |
| CG | Congo                     | KE | Kenya   | NO | Norvège                                  | YU | Yougoslavie           |
| CH | Suisse                    | KG | Kirghizistan                                  | NZ | Nouvelle-Zélande                         | ZW | Zimbabwe              |
| CI | Côte d'Ivoire             | KP | République populaire<br>démocratique de Corée | PL | Pologne                                  |    |                       |
| CM | Cameroun                  | KR | République de Corée                           | PT | Portugal                                 |    |                       |
| CN | Chine                     | KZ | Kazakhstan                                    | RO | Roumanie                                 |    |                       |
| CU | Cuba                      | LC | Sainte-Lucie                                  | RU | Fédération de Russie                     |    |                       |
| CZ | République tchèque        | LI | Liechtenstein                                 | SD | Soudan                                   |    |                       |
| DE | Allemagne                 | LK | Sri Lanka                                     | SE | Suède                                    |    |                       |
| DK | Danemark                  | LR | Libéria                                       | SG | Singapour                                |    |                       |
| EE | Estonie                   |    |   |    |  |    |                       |

## 1,2-DIARYLINDOLES EN TANT QU'INHIBITEURS DE COX-2

La présente invention concerne en tant que produits nouveaux, les dérivés  
5 1,2-diarylindoles de formule générale (I).

Une des voies de biotransformation de l'acide arachidonique est la voie de  
la cyclooxygénase ; elle permet la transformation de l'acide arachidonique en  
PGG<sub>2</sub> puis en PGH<sub>2</sub>. Des travaux récents sur le clonage et le séquençage de la  
cyclooxygénase ont permis de mettre en évidence chez plusieurs espèces et chez  
10 l'homme en particulier, deux isoenzymes la cyclooxygénase-1 (COX-1) et la  
cyclooxygénase 2 (COX-2). La première est une enzyme constitutive, exprimée  
dans la plupart des tissus, alors que la seconde qui est exprimée dans quelques  
tissus comme le cerveau, est inductible dans la plupart des tissus par de nombreux  
produits, en particulier par les cytokines et les médiateurs produits au cours de la  
15 réaction inflammatoire. Chaque enzyme joue un rôle différent et l'inhibition de  
COX-1 ou de COX-2 va provoquer des conséquences qui ne sont pas identiques .  
L'inhibition de COX-1 provoquera une diminution des prostaglandines participant  
à l'homéostasie ce qui peut entraîner des effets secondaires . L'inhibition de COX-  
2 provoquera une diminution des prostaglandines produites en situation  
20 d'inflammation. Ainsi l'inhibition sélective de COX-2 permet d'obtenir un agent  
antiinflammatoire bien toléré.

Les composés de l'invention permettent d'obtenir cette inhibition  
sélective. En conséquence, les composés en question présentent un profil  
pharmacologique très intéressant dans la mesure où ils sont doués de propriétés  
25 anti-inflammatoires et antalgiques tout en étant remarquablement bien tolérés  
notamment au niveau gastrique. Ils seront particulièrement indiqués pour le  
traitement des phénomènes inflammatoires et pour le traitement de la douleur.

On peut citer par exemple, leur utilisation dans le traitement de l'arthrite,  
notamment l'arthrite rhumatoïde, la spondylarthrite, l'arthrite de la goutte,  
30 l'ostéoarthrite, l'arthrite juvénile, les maladies auto immunes, le lupus

érythémateux. Ils seront également indiqués pour le traitement de l'asthme bronchique, des dysménorrhées, des tendinites, des bursites, des inflammations dermatologiques telles que le psoriasis, l'eczéma, les brûlures, les dermatites. Ils peuvent également être utilisés pour le traitement des inflammations gastro  
5 intestinales, la maladie de Crohn, les gastrites, les colites ulcéraives, la prévention du cancer, notamment l'adénocarcinome du colon, la prévention des maladies neurodégénératives particulièrement la maladie d'Alzheimer, la prévention du Stroke, l'épilepsie et la prévention du travail utérin prématuré.

Leurs propriétés antalgiques permettent en outre leur utilisation dans tous  
10 les symptômes douloureux notamment dans le traitement des algies musculaires, articulaires ou nerveuses, des douleurs dentaires, des zones et des migraines, dans le traitement des affections rhumatismales, des douleurs d'origine cancéreuse, mais aussi à titre de traitements complémentaires dans les états infectieux et fébriles.

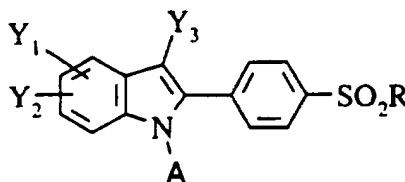
15 La présente invention concerne également le procédé de préparation des dits produits et leurs applications en thérapeutique.

Certains dérivés diaryl hétérocycliques sont décrits dans la littérature comme inhibiteurs de la cyclooxygénase-2. On peut citer par exemple le document WO96/06840 de Merck Frosst. Toutefois, à la lecture de ce document,  
20 on constate, que seulement deux dérivés de l'indole sont décrits et que ces dérivés, à la différence des composés de l'invention, sont substitués en position 2 et 3 et non pas en position 1 et 2. Rien ne laisse supposer que de façon surprenante, les dérivés de l'indole possédant un aryl en position-1, c'est à dire sur l'atome d'azote présentent de très bonne propriétés inhibitrices de la COX-2. La demanderesse a  
25 de plus découvert que c'est sur le phényle en 2 de l'indole que doit se trouver en position-4 la substitution  $-SO_2R$ . Si cette substitution est placée sur un phényle en 1; c'est à dire sur un phényle sur l'atome d'azote, les dérivés obtenus ne possèdent pas de bonnes propriétés inhibitrices de la COX-2.

D'autres dérivés d'indole sont décrits pour leur application comme  
30 inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 dans le brevet US 5 510 368 de Merck Frosst.

Ces dérivés sont très différents sur le plan de leur structure chimique des composés revendiqués par la demanderesse puisqu'il s'agit de dérivés d'indole substitués en position-2 par un groupe méthyle à la différence des composés de l'invention qui sont substitués en position-2 par un groupe aryle. En outre, les composés décrits dans ce document antérieur comportent tous en position-3 une chaîne alkyle avec une fonction ester ou acide que l'on ne trouve dans aucun des composés de l'invention. De plus, en position-1, ces composés s'éloignent encore des composés de l'invention puisqu'il s'agit toujours de groupement benzyle et non aryle.

Les dérivés 1.2-diarylindole selon l'invention sont caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I) :



Formule (I)

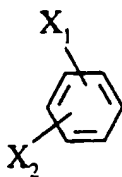
dans laquelle :

R représente :

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical halogéno alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement  $-NH_2$ ,

A représente :

- un cycle aromatique :



dans lequel  $X_1$  et  $X_2$  représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
  - un radical trifluorométhyle,
  - un radical  $(CH_2)_n R_1 R_2$  dans lequel
    - n est un nombre entier de 0 à 2,
- 5        -  $R_1$  et  $R_2$  représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
  - un groupement  $SO_2R$ , R ayant la même signification que ci-dessus,
- ou encore  $X_1$  et  $X_2$  forment ensemble un groupement méthylène dioxy,
- 10        A peut également représenter un hétérocycle thiophène, furane, pyridine ou pyrimidine
- $Y_1$  et  $Y_2$  représentent indépendamment :
- l'atome d'hydrogène,
  - un atome d'halogène,
- 15        - un radical  $OR'$ ,  $R'$  représentant l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
  - un groupement  $SO_2R$ , R ayant la même signification que ci-dessus,
- $Y_3$  représente :
- 20        - l'atome d'hydrogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone.

Dans la description et les revendications, on entend par alkyle inférieur une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée. Un

25        radical alkyle inférieur est par exemple un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle.

          Par radical halogénoalkyle inférieur, on entend un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone dont 1 à 7 atomes d'hydrogène ont été substitués par 1 à 7 atomes d'halogène. Un radical halogénoalkyle inférieur est par exemple un radical

30        trifluorométhyle, un radical trifluoro-2,2,2 éthyle, un radical pentafluoroéthyle, un



radical difluoro-2,2 trifluoro 3,3,3 propyle, un radical heptafluoropropyle. un radical chlorométhyle ou bromométhyle.

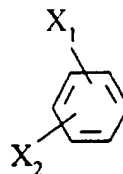
On entend par halogène un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor.

Avantageusement, les dérivés conformes à l'invention sont les dérivés de formule (I) précitée dans laquelle :

R représente:

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement  $\text{NH}_2$

A représente un noyau aromatique:



dans lequel  $X_1$  et  $X_2$  représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical  $(\text{CH}_2)_n \text{N R}_1 \text{ R}_2$  dans lequel :
  - n est égal à 0 ou 1,
  - $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  représentent un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,

ou encore  $X_1$  et  $X_2$  forment ensemble un groupement méthylène dioxy,

A représente un hétérocycle thiophène, pyridine ou pyrimidine

$Y_1$  et  $Y_2$  représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un groupement OH,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement  $\text{SO}_2\text{R}$ , R ayant la même signification que ci-dessus,

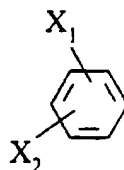
$Y_3$  représente:

- l'atome d'hydrogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone.

5           Avantageusement, dans le cadre de la présente invention, on utilisera un composé de formule (I) dans laquelle, l'une au moins des conditions suivantes est réalisée :

- R représente un radical méthyle ou un groupement  $\text{NH}_2$ ,
- A représente un noyau aromatique:

10



dans lequel :

15

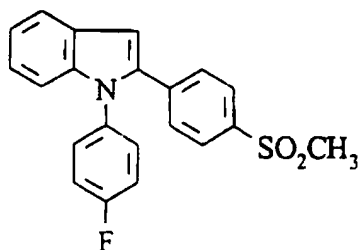
- $\text{X}_1$  représente l'atome d'hydrogène, l'atome de fluor, l'atome de chlore un radical méthyle ou un radical  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,
- $\text{X}_2$  représente l'atome d'hydrogène,
- $\text{Y}_1$  représente l'atome d'hydrogène, l'atome de fluor,
- $\text{Y}_2$  représente l'atome d'hydrogène,
- $\text{Y}_3$  représente l'atome d'hydrogène.

20

Les composés de l'invention particulièrement préférés sont les composés suivants :

1-(4-fluorophényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

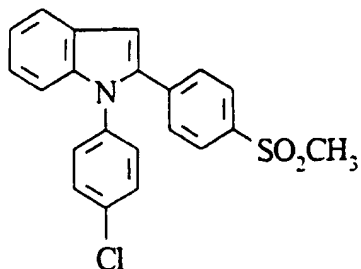
25



30

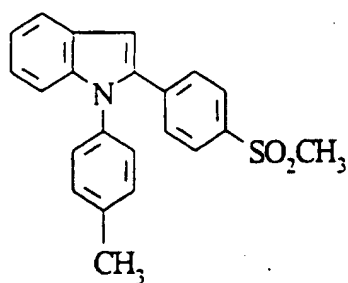
1-(4-chlorophényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

5



1-(4-méthylphényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

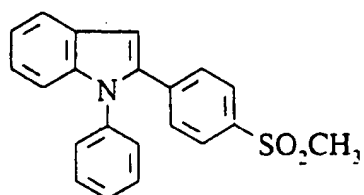
10



15

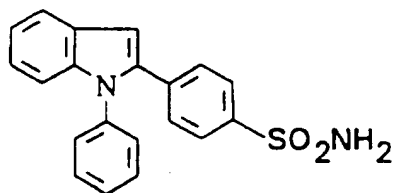
1-phényl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

20



4-(1-phényl-2-indolyl)benzène sulfonamide

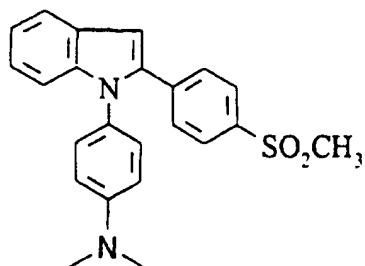
25



30

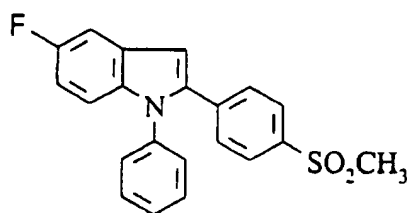
1-(4-diméthylaminophényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

5



5-fluoro-1-phényl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

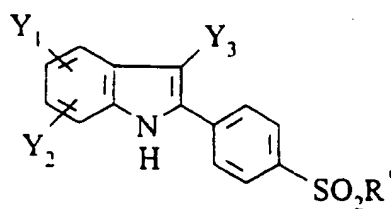
10



15

Les composés de l'invention de formule (I) peuvent être obtenus à partir de dérivés de formule (II)

20



Formule (II)

25

dans laquelle

$Y_1$ ,  $Y_2$  et  $Y_3$  sont définis comme ci-dessus et  $R'$  représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes ou un radical halogénoalkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,

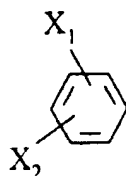
par réaction avec les composés de formule (III)

30



Formule (III)

5 où A représente un noyau aromatique



10

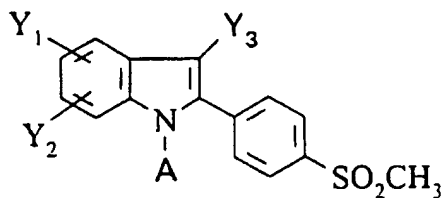
dans lequel  $X_1$  et  $X_2$  sont définis comme ci-dessus ou un hétérocycle thiophène  
furane, pyridine ou pyrimidine,

et où X représente un atome d'halogène, selon les conditions décrites dans la  
littérature, illustrées par exemple par les références suivantes :

- 15 Khan, M.A.; Rocha, E.K. Chem Pharm Bull 1977, 3110.  
Unangst, P.C.; Connor, D.T.; Stabler, S.R. et Weikert, R.J. J.Het.Chem  
1987, 814.  
Unangst, P.C.; Connor, D.T. et Stabler, S.R. J.Het.Chem 1987, 818.  
Saleha, S.; Siddiqui A. A.; Khan, N. H. Ind. J. Chem 1980, Vol.19B, 198,  
20 p.81.

Les composés de l'invention de formule (I) où R représente un groupement  
 $NH_2$ , peuvent être obtenus à partir de dérivés de formule (I) dans laquelle  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  
 $Y_3$ , et A sont définis comme ci-dessus, et où R représente le groupement méthyle

25

Formule (I, R =  $CH_3$ )

30

par l'une quelconque des méthodes de transformation des méthylsulfones en sulfonamides connues de la littérature comme par exemple celle décrite dans Tetrahedron Letters, 1994, Vol. 39, n°35, 7201 et qui consiste à faire réagir les méthylsulfones avec une base et un trialkyl borane dans un solvant organique  
5 comme le tétrahydrofurane au reflux suivi de l'action de l'hydroxyamine O-sulfonique.

Les composés de formule (II) sont obtenus par synthèse classique des indoles telle que décrit dans la littérature aux références :

E. Fischer, F. Jourdan. Ber. 1883,16, 2241,

10 E. Fischer, O. Hess. Ber. 1884, 17, 559,

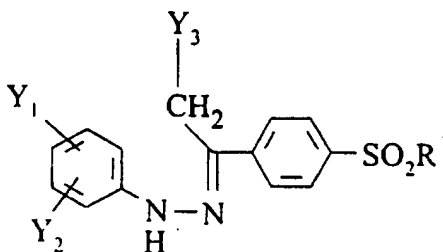
B. Robinson, Chem. Rev. 1963, 63, 372,

B. Robinson, Chem. Rev. 1969, 69,227,

B. Robinson. The Fisher Indole Synthesis (Wiley, New York, 1982)

à partir de dérivés hydrazones de formule (IV)

15



20

Formule (IV)

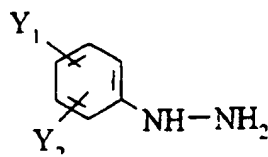
dans laquelle Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> et Y<sub>3</sub> et R' sont définis comme ci-dessus, par chauffage en présence d'un catalyseur tel que le chlorure de zinc ou d'autres acides de Lewis ou encore d'acide protonné tel que l'acide sulfurique ou polyphosphorique (PPA).

25

Les composés de formule (IV) sont obtenus classiquement par condensation d'hydrazine de formule (V)

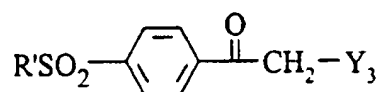
30

11



Formule (V)

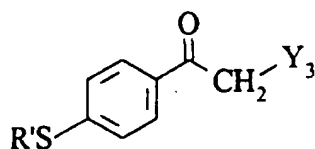
dans laquelle  $Y_1$  et  $Y_2$  sont définis comme ci-dessus avec des cétones de formule (VI)



Formule (VI)

dans laquelle  $Y_3$  et  $R'$  sont définis comme ci-dessus.

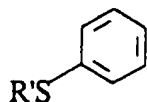
Les dérivés de formule (VI) sont préparés à partir de composés de formule (VII)



Formule (VII)

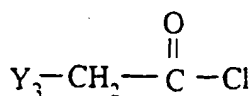
dans laquelle  $Y_3$  et  $R'$  sont définis comme ci-dessus par réaction d'oxydation par un péroxyde tel que l'acide m-chloroperoxybenzoïque dans un solvant organique comme le dichlorométhane ou par un agent d'oxydation minéral comme le permanganate de potassium ou le perborate de sodium dans un solvant tel que l'acide acétique.

Les composés de formule (VII) où  $R'$  et  $Y_3$  sont définis comme ci-dessus sont préparés à partir de dérivés de formule (VIII)



Formule (VIII)

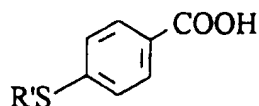
dans laquelle R' est défini comme ci-dessus,  
par une réaction de Friedel et Craft en présence de  $\text{AlCl}_3$  ou d'un autre acide de  
Lewis avec le chlorure d'acide de formule (IX)



Formule (IX)

dans laquelle  $Y_3$  est défini comme ci-dessus.

Dans le cas où  $Y_3$  représente l'atome d'hydrogène, les composés  
acétophénonnes de formule (VII) pourront être obtenus également par la méthode  
décrite dans Organic Synthesis Coll. Vol. 4, 1963, p. 708 à partir des acides  
connus dans la littérature et de formule (X),



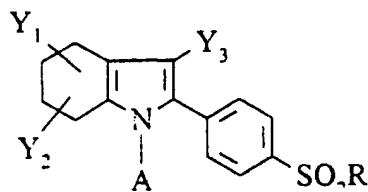
Formule (X)

dans laquelle R' a la même signification que ci-dessus.

Cette méthode consiste à faire réagir le chlorure des acides de formule (X)  
avec l'éthoxymagnesiumdiéthylmalonate.

Un autre mode de préparation des composés de l'invention de formule (I)  
consiste à réaliser la déshydrogénation de dérivés de formule (XI) dans laquelle A,  
 $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  et R ont la même signification que ci-dessus.





5

## Formule (XI)

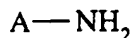
10 Cette déshydrogénation est réalisée pendant une durée allant de quelques heures à plusieurs jours en présence de catalyseur tel que le Pd/C à 10 % dans un solvant organique tel que le mésitylène et à des températures variant de la température ambiante à 250°C.

D'autres méthodes de déshydrogénation peuvent être utilisées comme par exemple celles décrites dans les références suivantes:

- 15 Trost, Barry M. J. Am. Chem. Soc. 1967, 1847,  
 Jackman, L.M. Advances in Organic Chemistry,  
 Methods and Results, Vol. II, Raphael, R.A., Taylor, E.C. and Wynberg, H. Ed.  
 Interscience Publishers, Inc., New York, N.Y. 1960,  
 Linstead, R.P. et Michaelis, K.O.A., J. Chem. Soc. 1940, 1134  
 20 Des méthodes faisant intervenir des quinones comme par exemple l'ortho-chloranil ou la DDQ en présence de solvant tel que le phénétol peuvent donc également permettre l'accès aux composés de formule (I).

Les dérivés de formule (XI) sont obtenus par réaction des anilines de formule (XII) où A a la même signification que ci-dessus,

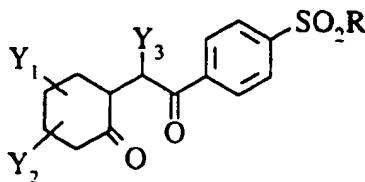
25



## Formule (XII)

sur des dérivés de formule (XIII)

30



Formule (XIII)

dans laquelle  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  et  $R$  ont la même signification que ci-dessus, dans un solvant organique tel que l'acide acétique par exemple.

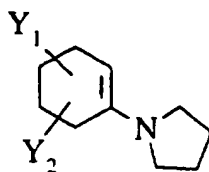
Les dérivés de formule (XII) sont commerciaux ou accessibles selon les méthodes classiques de la chimie organique.

Les dérivés de formule (XIII) sont obtenus par la réaction de Stork décrite dans les références :

Stork, G. ; Terrell, R et Szmuszkovicz J. J. Am. Chem. Soc 1954, 76, 2029

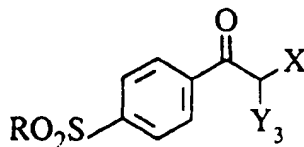
Stork, G et Landesman, H; J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 5128

à partir d'énamine de formule (XIV)



Formule (XIV)

et de composé halogéné de formule (XV)



Formule (XV)

dans lesquelles  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  et R sont définis comme ci-dessus. et X représente l'atome d'halogène tel que le chlore, le brome ou l'iode.

Les composés de formule (XV) sont accessibles à partir de dérivés de formule (VI) ou (VII) précédemment décrits, par réaction d'halogénéation classique de la littérature.

Les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus sont des inhibiteurs de cyclooxygénase-2 et sont doués d'une très bonne activité anti-inflammatoire et analgésique associée à une excellente tolérance en particulier gastrique.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus.

Ainsi, l'invention couvre également une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que précédemment défini éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, par voie parentérale, par voie transdermique, par voie oculaire, par voie nasale ou par voie auriculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les systèmes transdermiques, les collyres, les aérosols et sprays et les gouttes auriculaires. Elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif, constitué par une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) défini comme ci-dessus peut y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, la polyvidone, les dérivés de la cellulose, le beurre de cacao, les glycérides semi-synthétiques, les véhicules

aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale. les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les gels de silicone, certains polymères ou copolymères, les conservateurs, arômes et colorants.

5 L'invention couvre encore une composition pharmaceutique à activité anti-inflammatoire et antalgique permettant notamment de traiter favorablement les phénomènes inflammatoires et la douleur caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) précitée éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

10 Selon un mode de réalisation, on prépare une composition pharmaceutique à activité anti-inflammatoire et antalgique permettant notamment de traiter favorablement les différentes inflammations et la douleur.

15 L'invention couvre également une composition pharmaceutique utile dans la prévention du cancer, en particulier l'adénocarcinome du colon, la prévention des maladies neurodégénératives particulièrement la maladie d'Alzheimer, la prévention du Stroke, l'épilepsie et la prévention du travail utérin prématuré.

20 Selon une variante de réalisation, on prépare une composition formulée sous forme de gélules ou de comprimés dosés de 1 mg à 1000 mg ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg. On pourra également utiliser des formulations sous forme de suppositoires, pommades, crèmes, gels, des préparations en aérosols, des préparations transdermiques ou des emplâtres.

25 L'invention couvre encore un procédé de traitement thérapeutique des mammifères, caractérisé en ce qu'on administre à ce mammifère une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) telle que précédemment définie. Selon une variante de réalisation de ce procédé de traitement, le composé de formule (I), soit seul, soit en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable, est formulé en gélules ou en comprimés dosés de 1 mg à 1000 mg pour l'administration par voie orale, ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg ou encore sous  
30 forme de suppositoires, pommades, crèmes, gels ou de préparations en aérosols.

Ce procédé permet notamment de traiter favorablement les phénomènes inflammatoires et la douleur.

En thérapeutique humaine et animale, les composés de formule (I) peuvent être administrés seuls ou en association avec un excipient physiologiquement acceptable sous forme quelconque, en particulier par voie orale sous forme de gélules ou de comprimés ou par voie parentérale sous forme de solution injectable. D'autres formes d'administration comme suppositoires, pommades, crèmes, gels ou des préparations en aérosols peuvent être envisagées.

Comme il ressortira clairement des essais de pharmacologie donnés en fin de description, les composés selon l'invention peuvent être administrés en thérapeutique humaine dans les indications précitées par voie orale sous forme de comprimés ou gélules dosés de 1 mg à 1000 mg ou par voie parentérale sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg en une ou plusieurs prises journalières pour un adulte de poids moyen 60 à 70 kg.

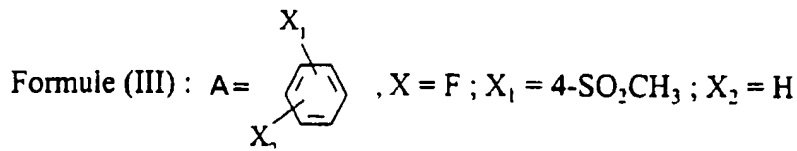
En thérapeutique animale la dose journalière utilisable se situe entre 0,1 mg et 100 mg par kg.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre de quelques exemples nullement limitatifs, mais donnés à titre d'illustration.

20

25

30

**Exemple 1 : 4-(méthylsulfonyl) fluorobenzène**

5

Dans un mélange de 150 ml de fluorobenzène et 58.3 g (0.4 mol) d'AlCl<sub>3</sub>, introduire goutte à goutte 50 g (0.44 mol) de chlorure d'acide méthane sulfonique. Porter au reflux pendant 7 h. Couler le milieu réactionnel dans un mélange d'eau et de glace. Extraire au dichlorométhane. Laver les phases organiques réunies avec une solution de bicarbonate de sodium. Sécher sur MgSO<sub>4</sub>. Concentrer.

10

Le solide blanc obtenu est purifié par recristallisation dans l'eau pour donner 46.9 g de 4-(méthylsulfonyl)fluorobenzène.

Formule brute : C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>FO<sub>2</sub>S

Point de fusion : 73°C.

15

**Exemple 2 : 4-(méthylsulfonyl)acétophénone**

Formule (VI) : Y<sub>3</sub> = H ; R' = CH<sub>3</sub>

20 Méthode A :**Exemple 2a : Ethoxy magnésium diéthylmalonate**

Additionner goutte à goutte un mélange de 2.7 ml d'éthanol et 0.3 ml de CCl<sub>4</sub> sur 2.9 g (0.12 mol) de magnésium dégraissé à l'éther. Introduire goutte à goutte 41 ml d'éther anhydre puis 20 g (0.125 mol) de malonate d'éthyle en maintenant le reflux des solvants sans chauffage. En fin d'addition, chauffer au reflux pendant 5 h jusqu'à la disparition complète du magnésium.

25

Le composé est utilisé sans purification dans l'étape suivante.

30

**Exemple 2b : 4-(méthylsulfonyl) acétophénone**

Formule (VI) :  $Y_3 = H$  ;  $R' = CH_3$

5            Additionner 22.6 g de chlorure de l'acide 4-méthylsulfonyl benzoïque  
(obtenu à partir de 20 g d'acide 4-méthylsulfonyl benzoïque portés au reflux 3 h  
en présence de 15 ml de  $SOCl_2$  ; 150 ml de toluène et quelques gouttes de  
pyridine. L'excès de toluène et de  $SOCl_2$  est distillé, le résidu repris à l'éther  
isopropylique pour donner 22.6 g d'un solide blanc de point de fusion  $129^\circ C$ ) en  
10        solution dans 200 ml de benzène chaud sur 28 g de éthoxy magnésium  
diéthylmalonate obtenu selon l'exemple 2a.

             L'ensemble est chauffé 30 mn au bain-marie. Après refroidissement,  
introduire 18 ml de  $H_2SO_4$  concentré dilué avec 150 ml d'eau. Agiter 1 h.  
Décantier. Laver la phase organique à l'eau jusqu'à ce que le pH devienne neutre.  
15        Sécher sur  $MgSO_4$  et concentrer. L'huile obtenue est reprise dans un mélange de  
100 ml de  $HCl$  concentré, 100 ml d'acide acétique et 50 ml d'eau. Porter au reflux  
3 h. Diluer avec 500 ml d'eau. Extraire au chloroforme. Réunir les phases  
organiques, les laver avec une solution de bicarbonate de sodium puis sécher sur  
 $MgSO_4$  et concentrer.

20            On obtient ainsi 15.1 g de 4-(méthylsulfonyl) acétophénone.

Formule brute :  $C_9H_{10}O_3S$

Point de fusion :  $127^\circ C$ .

**Methode B :****25        Exemple 2c : 4-(méthylthio) acétophénone**

Formule (VII) :  $R' = CH_3$  ;  $Y_3 = H$

             Dans un mélange de 100 g (0.8 mol) de thioanisole, 750 ml de  $CH_2Cl_2$  et  
30        63 ml (0.9 mol) d'acétylchlorure refroidit au préalable à  $0^\circ C$ , additionner par

spatule 123 g (0.92 mol) d' $\text{AlCl}_3$  de sorte que la température n'excède pas  $10^\circ\text{C}$ .  
Laisser le mélange sous agitation 1 h à température ambiante. Porter 1 h à  $40^\circ\text{C}$   
puis couler sur 800 ml d'un mélange glace / eau. Décanter. Extraire au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  
Réunir les phases organiques. Laver à l'eau puis sécher sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrer  
pour obtenir 117.1 g de 4-(méthylthio) acétophénone.

Formule brute :  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_5$

Point de fusion :  $80^\circ\text{C}$ .

#### Exemple 2d : 4-(méthylsulfonyl) acétophénone

Formule (VI) :  $\text{R}' = \text{CH}_3$  ;  $\text{Y}_3 = \text{H}$

Introduire 152 g (0.96 mol) de  $\text{KMnO}_4$  en solution dans 3.5 l d'eau à un  
mélange de 171.1 g (0.7 mol) de 4-(méthylthio)acétophénone préparés à  
l'exemple 2c et 292 ml d'acide acétique. Additionner 2.3 l d'eau. Laisser la  
température de la réaction revenir à la température ambiante. Ajouter goutte à  
goutte une solution saturée de sulfite de sodium jusqu'à ce que la solution soit  
décolorée. Laisser une nuit à température ambiante. Filtrer le solide obtenu et  
laver abondamment à l'eau. Recristalliser dans l'éthanol 95 % pour obtenir 91.5 g  
de 4-(méthylsulfonyl) acétophénone.

Formule brute :  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$

Point de fusion :  $126^\circ\text{C}$ .

Selon le mode opératoire de l'exemple 2c et 2d et en utilisant le chlorure  
d'acide approprié, le composé de l'exemple 3 a été préparé.

#### Exemple 3 : 1-[4-(méthylsulfonyl)phényl]propan-one

Formule (VI) :  $\text{R}' = \text{CH}_3$  ;  $\text{Y}_3 = \text{CH}_3$



Formule brute :  $C_{10}H_{12}O_2S$

Point de fusion :  $107^{\circ}C$ .

**Exemple 4 : 2-Bromo-1-(4-méthylsulfonylphényl) éthanone**

5

Formule (XV) :  $R = CH_3$  ;  $Y_1 = H$  ;  $X = Br$

A une suspension de 313.7 g de 4-(méthylsulfonyl)acétophénone préparé selon l'exemple 2b ou 2d, dans 3080 ml d'acide acétique, ajouter 3 ml d'acide chlorhydrique concentré. Puis introduire goutte à goutte une solution de 75.6 ml de brome et 216 ml d'acide acétique. Une décoloration et un passage en solution de la suspension sont observés. A la fin de l'addition de brome, un précipité commence à apparaître. Le mélange est laissé une nuit à température ambiante. Essorer le précipité. Diluer la phase aqueuse avec 16 l d'eau et essorer le précipité. Réunir les solides obtenus, rincer abondamment à l'eau puis sécher pour obtenir 376.2 g de 2-bromo-1-(4-méthylsulfonylphényl)éthanone.

15

Formule brute :  $C_9H_9BrO_2S$

Point de fusion :  $126^{\circ}C$

20

**Exemple 5 : 4-(méthylsulfonyl) acétophénone phénylhydrazone**

Formule (IV) :  $R' = CH_3$  ;  $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$

Un mélange de 15.1 g (0.076 mol) de 4-(méthylsulfonyl) acétophénone préparé à l'exemple 2b ou 2d, 86 ml (0.088 mol) de phényl hydrazine et 80 ml de toluène est porté au reflux pendant 4 h. L'eau formée lors de la réaction est éliminée grâce à un Dean Stark. On obtient 20.7 g de 4-(méthylsulfonyl) acétophénone phénylhydrazone.

25

Formule brute :  $C_{15}H_{16}N_2O_2S$

Point de fusion :  $175^{\circ}C$ .

30

Selon le mode opératoire de l'exemple 5, les composés des exemples 6 à 12 ont été préparés en utilisant les cétones et les hydrazines appropriées.

5      **Exemple 6 : 4-(méthylsulfonyl) acétophénone (4-chlorophényl) hydrazone**

Formule (IV) :  $R' = CH_3$  ;  $Y_1 = 4-Cl$  ;  $Y_2 = Y_3 = H$

Formule brute :  $C_{15}H_{15}Cl N_2O_2S$

10      Point de fusion :  $163^{\circ}C$ .

**Exemple 7 : 4-(méthylsulfonyl) acétophénone 4-(méthylsulfonyl) phényl hydrazone**

15      Formule (IV) :  $R' = CH_3$  ;  $Y_1 = 4-SO_2CH_3$  ;  $Y_2 = Y_3 = H$

Formule brute :  $C_{16}H_{18}N_2O_4S_2$

Point de fusion :  $285^{\circ}C$ .

20      **Exemple 8 : 1-[4-(méthylsulfonyl)phényl]propanone phényl hydrazone**

Formule (IV) :  $R' = CH_3$  ;  $Y_1 = Y_2 = H$  ;  $Y_3 = CH_3$

Formule brute :  $C_{16}H_{18}N_2O_2S$

25      Point de fusion :  $149^{\circ}C$ .

**Exemple 9 : 4-(méthylsulfonyl) acétophénone 3,5-dichlorophényl hydrazone**

Formule (IV) :  $R' = CH_3$  ;  $Y_1 = 3-Cl$  ;  $Y_2 = 5-Cl$  ;  $Y_3 = H$

30

Formule brute :  $C_{15}H_{14}Cl_2N_2O_2S$

Point de fusion : 218-219°C.

**Exemple 10 : 4-(méthylsulfonyl) acétophénone (4-méthylphényl) hydrazone**

5

Formule (IV) :  $R' = CH_3$  ;  $Y_1 = 4-CH_3$   $Y_2 = Y_3 = H$  ;

Formule brute :  $C_{16}H_{18}N_2O_2S$

Point de fusion : 204°C.

10

**Exemple 11 : 4-(méthylsulfonyl) acétophénone (4-fluorophényl) hydrazone**

Formule (IV) :  $R' = CH_3$  ;  $Y_1 = 4-F$  ;  $Y_2 = Y_3 = H$  ;

15

Formule brute :  $C_{15}H_{15}FN_2O_2S$

Point de fusion : 182°C

**Exemple 12 : 4-(méthylsulfonyl acétophénone)-2,4-difluorophényl hydrazone**

20

Formule (IV) :  $R' = CH_3$  ;  $Y_1 = 2-F$  ;  $Y_2 = 4-F$  ;  $Y_3 = H$

Formule brute :  $C_{15}H_{14}F_2O_2S$

Point de fusion : 170°C.

25

**Exemple 13 : 2-[4-méthylsulfonyl]phényl]indole**

Formule (II) :  $R' = CH_3$  ;  $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$

30

Additionner par portion 87.3 g (0.3 mol) de 4-méthylsulfonyl  
acétophénone phénylhydrazone préparé à l'exemple 5 dans 613 g d'acide

polyphosphorique (PPA) chauffé au préalable à 40°C. La température de ce mélange est maintenue à 100°C pendant 1 h puis 10 mn à 135°C. Ajouter goutte à goutte 345 ml d'eau en maintenant la température à environ 80°C. Laisser refroidir. Neutraliser avec 1300 ml de KOH à 50 %. Filtrer le précipité, laver à l'eau et sécher. Recrystalliser dans le méthoxyéthanol pour obtenir 40.8 g de 2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole.

Formule brute :  $C_{15}H_{13}NO_2S$

Point de fusion : 250°C

Un deuxième jet de 34.1 g peut être obtenu par concentration des eaux-mères.

Selon l'exemple 13 et en utilisant les hydrazones appropriés, les composés des exemples 14 à 20 ont été préparés.

15

**Exemple 14 : 5-chloro 2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

Formule (II) :  $R' = CH_3$  ;  $Y_1 = 5-Cl$  ;  $Y_2 = Y_3 = H$

Formule brute :  $C_{15}H_{12}ClNO_2S$

Point de fusion : 246°C

20

**Exemple 15 : 5-(méthylsulfonyl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

Formule (II) :  $R' = CH_3$  ;  $Y_1 = 5-SO_2CH_3$  ;  $Y_2 = Y_3 = H$

25

Formule brute :  $C_{16}H_{15}NO_4S_2$

Point de fusion : 325°C.

30

**Exemple 16 : 3-méthyl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

Formule (II) :  $R' = CH_3$  ;  $Y_1 = Y_2 = H$  ;  $Y_3 = CH_3$

5                      Formule brute :  $C_{16}H_{15}NO_2S$

Point de fusion :  $184^{\circ}C$ .

**Exemple 17 : 4,6-dichloro-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

10                      Formule (II) :  $R' = CH_3$  ;  $Y_1 = 4-Cl$  ;  $Y_2 = 6-Cl$  ;  $Y_3 = H$

Formule brute :  $C_{15}H_{11}Cl_2NO_2S$

Point de fusion :  $263-264^{\circ}C$

15                      **Exemple 18 : 5-méthyl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

Formule (II) :  $R' = CH_3$  ;  $Y_1 = 5-CH_3$  ;  $Y_2 = Y_3 = H$

Formule brute :  $C_{16}H_{15}NO_2S$

20                      Point de fusion :  $249^{\circ}C$ .

**Exemple 19 : 5-fluoro-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

Formule (II) :  $R' = CH_3$  ;  $Y_1 = 5-F$  ;  $Y_2 = Y_3 = H$

25

Formule brute :  $C_{15}H_{12}FNO_2S$

Point de fusion :  $239^{\circ}C$ .

30

**Exemple 20 : 5,7-difluoro-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

Formule (II) :  $R' = CH_3$  ;  $Y_1 = 5-F$  ;  $Y_2 = 7-F$  ;  $Y_3 = H$

5 Formule brute :  $C_{15}H_{11}F_2NO_2S$

Point de fusion : 252-254°C.

**Exemple 21 : 1-cyclohex-1-enyl pyrrolydine**

10

Formule (XIV) :  $Y_1 = Y_2 = H$

Un mélange de 52 ml de cyclohexanone, 70 ml de pyrrolidine et 100 ml de toluène est porté au reflux pendant 4 h dans un réacteur muni d'un Dean Stark.  
15 Une distillation sous vide permet d'obtenir 54.1 g de 1-cyclohex-1-enyl pyrrolydine.

Formule brute :  $C_{10}H_{17}N$

Point d'ébullition : 106 °C sous environ 20 mmHg.

20

**Exemple 22 : 2-[2-(4-méthylsulfonylphényl)-2-oxo-ethyl]cyclohexanone**

Formule (XIII) :  $R = CH_3$  ;  $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$

25

Porter au reflux une solution de 10.9 g de 1-cyclohex-1-enyl pyrrolidine, préparé selon l'exemple 21, et 80 ml de toluène. Ajouter par portion 20 g de 2-bromo-1-(4-méthylsulfonylphényl)éthanone préparé à l'exemple 4. Le reflux est maintenu pendant 2 h après la fin de l'addition. Laisser refroidir puis hydrolyser en introduisant 36 ml d'eau et en portant l'ensemble pendant 2 h supplémentaires  
30 au reflux. Distiller le toluène. Extraire la phase aqueuse restante au

dichlorométhane. Réunir les phases organiques, sécher et concentrer pour obtenir un solide brut. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  90 % ; Acétate d'éthyle 10 %) permet d'obtenir 11.7 g de 2-[2-(4-méthylsulfonylphényl)-2-oxo-éthyl] cyclohexanone.

5

Formule brute :  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$

Point de fusion :  $122^\circ\text{C}$ .

Selon l'exemple 22, le composé de l'exemple 23 a été préparé.

10

**Exemple 23 : 4-[2-oxo-cyclohexyl)-acetyl]-benzène sulfonamide**

Formule (XIII) :  $\text{R} = \text{NH}_2$ ,  $\text{Y}_1 = \text{Y}_2 = \text{Y}_3 = \text{H}$

15

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  80 % / Acétate d'éthyle 20 %)

Formule brute :  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$

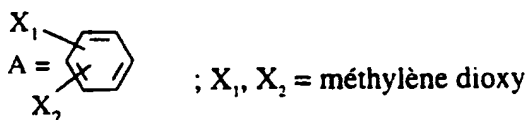
Point de fusion :  $147^\circ\text{C}$

20

**Exemple 24 : 1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(4-méthylsulfonyl-phényl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole**

Formule (XI) :  $\text{R} = \text{CH}_3$  ;  $\text{Y}_1 = \text{Y}_2 = \text{Y}_3 = \text{H}$ ,

25



Un mélange de 5.1 g de 2-[2-(4-méthylsulfonylphényl)-2-oxo-éthyl]cyclohexanone, préparé à l'exemple 22, 2.5 g de 3,4-(méthylène dioxo)aniline et 15 ml d'acide acétique est porté au reflux pendant 30 mn. Après

30

refroidissement, le mélange est dilué avec 60 ml d'eau. Le solide obtenu est filtré, lavé à l'eau et séché. Une cristallisation dans l'éthanol permet d'obtenir 6.5 g de 4-[2-oxo-cyclohexyl)-acetyl]-benzène sulfonamide.

Formule brute :  $C_{21}H_{21}NO_2S$

5

Point de fusion : 185°C.

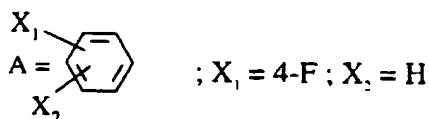
Selon le mode opératoire de l'exemple 24 mais en utilisant les anilines appropriées, les composés des exemples 25 à 30 ont été préparés.

10

**Exemple 25 : 1-(4-fluorophényl)-2-(4-méthanesulfonylphényl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole**

Formule (XI) :  $R = CH_3$  ;  $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$  ;

15



Formule brute :  $C_{21}H_{20}FNO_2S$

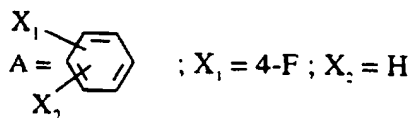
Point de fusion : 193-195°C.

20

**Exemple 26 : 4-[1-(4-fluorophényl) 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole-2-yl]-benzène sulfonamide**

Formule (XI) :  $R = NH_2$  ;  $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$ .

25



Formule brute :  $C_{20}H_{19}FN_2O_2S$

30

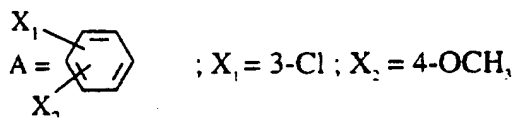
Point de fusion : 144°C.



**Exemple 27 : 1-(3-chloro-4-méthoxyphényl)-2-(4-méthanesulfonylphényl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole**

5

Formule (XI) :  $R = CH_3$  ;  $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$  ;



Formule brute :  $C_{22}H_{22}ClNO_3S$

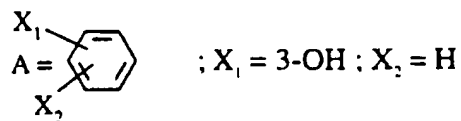
10

Point de fusion :  $185^\circ C$ .

**Exemple 28 : 1-(3-hydroxyphényl)-2-(4-méthanesulfonylphényl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole**

15

Formule (XI) :  $R = CH_3$  ;  $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$  ;



Formule brute :  $C_{21}H_{21}NO_3S$

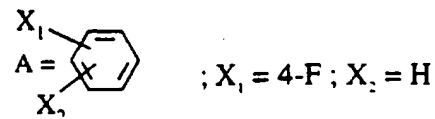
20

Point de fusion :  $179^\circ C$ .

**Exemple 29 : 5-terButyl-1-(4-fluorophényl)-2-(4-méthanesulfonylphényl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole**

25

Formule (XI) :  $R = CH_3$  ;  $Y_1 = 5-tBu$  ;  $Y_2 = Y_3 = H$  ;



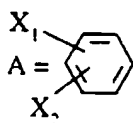
30

Formule brute :  $C_{23}H_{24}FNO_2S$

Point de fusion : 207°C.

**Exemple 30 : 1-(3,4-dichlorophényl)-2-(4-méthanesulfonylphényl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole**

Formule (XI) :  $R = CH_3$  ;  $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$ .



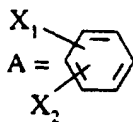
;  $X_1 = 3-Cl$  ;  $X_2 = 4-Cl$

Formule brute :  $C_{21}H_{19}Cl_2NO_2S$

Point de fusion : 163°C.

**Exemple 31 : 1-(4-fluorophényl)-2-[4-(méthylsulfonylphényl)]indole**

Formule (I) :  $R = CH_3$  ;  $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$  ;



;  $X_1 = 4-F$  ;  $X_2 = H$

Un mélange de 5 g (0.018 mol) de 2-[4-(méthylsulfonyl)phényl] indole obtenu à l'exemple 13, 6.7 ml (0.061 mol) de 4-fluorobromobenzène, 50 ml de N-méthylpyrrolidone (NMP), 2.1 g de  $Na_2CO_3$  (0.02 mol) et 5.7 g (0.02 mol) de  $Cu_2Br_2$  est chauffé à 200°C sous atmosphère d'azote pendant 7 h. La réaction est contrôlée par chromatographie sur couche mince (CCM). Rajouter 3 ml de 4-fluorobromobenzène et continuer la réaction pendant 5 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est coulé dans un mélange de 70 ml d'eau et de 10 ml d'éthylène diamine. Ajouter de l'acétate d'éthyle. Filtrer sur célite pour éliminer

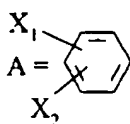
les sels de cuivre. Extraire à l'acétate d'éthyle. Réunir les phases organiques, laver à l'eau jusqu'à pH neutre puis sécher sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrer. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (Toluène 90 % / Acétate d'éthyle 10 %). Une recristallisation dans le 2-méthoxyéthanol permet d'obtenir 2.3 g de 1-(4-fluorophényl)-2-[4-(méthylsulfonylphényl)]indole

Formule brute :  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FNO}_2\text{S}$

Point de fusion :  $184^\circ\text{C}$

### Exemple 32 : 1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(4-méthylsulfonylphényl) indole

Formule (I) :  $\text{R} = \text{CH}_3$  ;  $\text{Y}_1 = \text{Y}_2 = \text{Y}_3 = \text{H}$  ;



;  $\text{X}_1$  ;  $\text{X}_2$  = méthylènedioxy

Un mélange de 6.5 g de 1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(4-méthylsulfonylphényl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole, préparé à l'exemple 24, 4.2 g de Pd/C à 10 % et 105 ml de mesitylène est porté au reflux pendant 8 h. Le mélange tiède est ensuite filtré sur célite. Le filtrat est concentré. Le solide obtenu est lavé à l'éthanol puis à l'éther isopropylique.

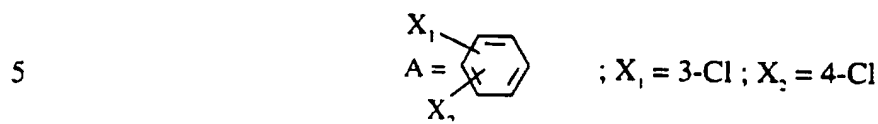
Le produit est purifié une première fois par chromatographie sur gel de silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  98 % / Acétate d'éthyle 2 %) puis recristallisé dans le 2-méthoxy éthanol pour donner 4.1 g de 1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(4-méthylsulfonyl phényl) indole.

Formule brute :  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$

Point de fusion :  $186^\circ\text{C}$ .

**Exemple 33 : 1-(3,4-dichlorophényl)-2-(4-méthanesulfonylphényl)-indole**

Formule (I) :  $R = CH_3$  ;  $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$  ;



On chauffe à 80°C pendant 15 h un mélange de 3 g de 1-(3,4-dichlorophényl)-2-(4-méthanesulfonylphényl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indole  
 10 préparé à l'exemple 30. 2.4 g de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone 98 % (DDQ) et 20 ml d'éthyl phényl éther (phenetol).

Filtrer l'insoluble après refroidissement. Le filtrat est dilué avec de l'éther, lavé à l'eau basique, séché et concentré. L'huile brune obtenue est purifiée  
 15 par chromatographie sur gel de silice (éluant  $CH_2Cl_2$ ) pour donner 0.9 g de 1-(3,4-dichlorophényl)-2-(4-méthanesulfonylphényl)-indole.

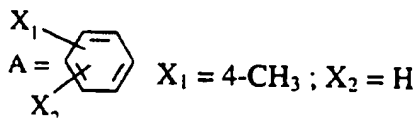
Formule brute :  $C_{21}H_{15}Cl_2NO_2S$

Point de fusion : 200°C.

20 En utilisant les méthodes des exemples 31, 32 ou 33, les composés des exemples 34 à 54 ont été préparés.

**Exemple 34: 1-(4-méthylphényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

25 Formule (I) :  $R = CH_3$  ;  $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$  ;



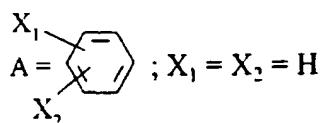
Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant Toluène 95 % /  
 30 Acétate d'éthyle 5 %).

Formule brute :  $C_{22}H_{19}NO_2S$

Point de fusion :  $186^{\circ}C$ .

5 **Exemple 35 : 1-phényl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

Formule (I) :  $R = CH_3$  ;  $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$  ;



Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant Toluène 95 % / Acétate d'éthyle 5 %).

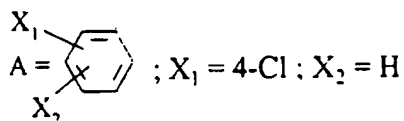
Formule brute :  $C_{21}H_{17}NO_2S$

Point de fusion :  $175^{\circ}C$ .

15

**Exemple 36 : 1-(4-chlorophényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

Formule (I) :  $R = CH_3$  ;  $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$  ;



Purifié par trois chromatographies sur gel de silice successives (éluant : Toluène 90 % / Acétate d'éthyle 10 %, puis Toluène 95 % / Acétate d'éthyle 5 % et enfin chloroforme 95 % / isopropylamine 5 %) puis recristallisé dans l'acétonitrile.

25

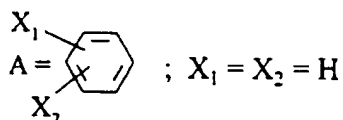
Formule brute :  $C_{21}H_{16}ClNO_2S$

Point de fusion :  $174^{\circ}C$ .

**Exemple 37 : 5-(méthylsulfonyl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]-1-phényl indole**

30

Formule (I) :  $R = \text{CH}_3$  ;  $Y_1 = 5\text{-SO}_2\text{CH}_3$ ,  $Y_2 = Y_3 = \text{H}$  ;



5

Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant Toluène 95 % / Acétate d'éthyle 5 %).

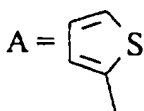
Formule brute :  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$

Point de fusion :  $238^\circ\text{C}$ .

10

**Exemple 38 : 1-(2-thiényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

Formule (I) :  $R = \text{CH}_3$  ;  $Y_1 = Y_2 = Y_3 = \text{H}$  ;



15

Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Toluène 80 % / Acétate d'éthyle 20 %) et par recristallisation dans 5 volumes d'acétonitrile.

20

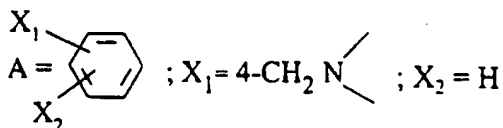
Formule brute :  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}_2$

Point de fusion :  $168^\circ\text{C}$ .

**Exemple 39 : 1-[4-(N,N-diméthylaminométhyl)phényl]-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

25

Formule (I) :  $R = \text{CH}_3$  ;  $Y_1 = Y_2 = Y_3 = \text{H}$  ;



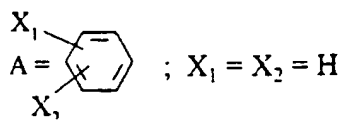
30

Purifié par deux chromatographies sur gel de silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  95 % / Acétone 5 %, puis  $\text{CHCl}_3$  95 % / isopropylamine 5 %) et recristallisé dans l'acétonitrile.

5 Formule brute :  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$   
Point de fusion :  $147^\circ\text{C}$

**Exemple 40: 3-méthyl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]-1-phényl indole**

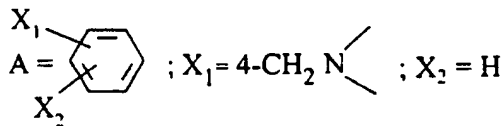
10 Formule (I) :  $\text{R} = \text{CH}_3$  ;  $\text{Y}_1 = \text{Y}_2 = \text{H}$  ;  $\text{Y}_3 = \text{CH}_3$  ;



15 Formule brute :  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$   
Point de fusion :  $224^\circ\text{C}$ .

**Exemple 41 : 1-[4-(N,N-diméthylaminométhyl)phényl]-3-méthyl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

20 Formule (I) :  $\text{R} = \text{CH}_3$  ;  $\text{Y}_1 = \text{Y}_2 = \text{H}$  ;  $\text{Y}_3 = \text{CH}_3$  ;

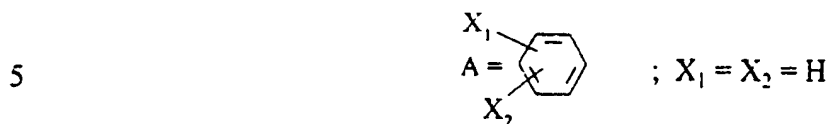


25 Purifié par deux chromatographies sur gel de silice successives (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  80 %. Acétone 20 % et  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  95 % ; Méthanol 5 %)

Formule brute :  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$   
Point de fusion :  $196^\circ\text{C}$ .

**Exemple 42 : 5-méthyl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]-1-phényl indole**

Formule (I) :  $R = \text{CH}_3$  ;  $Y_1 = 5\text{-CH}_3$  ;  $Y_2 = Y_3 = \text{H}$ ,



Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant Toluène 95 %, Acétate d'éthyle 5 %).

Recristallisé dans le 2-méthoxyéthanol.

10

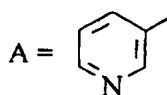
Formule brute :  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$

Point de fusion :  $152^\circ\text{C}$ .

**Exemple 43 : 2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]-1-(3-pyridyl)indole**

15

Formule (I) :  $R = \text{CH}_3$  ;  $Y_1 = Y_2 = Y_3 = \text{H}$  ;



20

Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Recristallisé dans l'isopropanol.

Formule brute :  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$

25

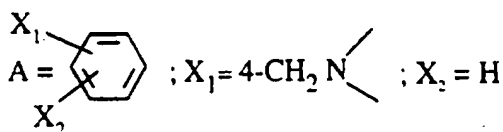
Point de fusion :  $171^\circ\text{C}$ .

**Exemple 44: 4,6-dichloro-1-[4-(N,N-diméthylaminométhyl)phényl]-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

30

Formule (I) :  $R = \text{CH}_3$  ;  $Y_1 = 4\text{-Cl}$  ;  $Y_2 = 6\text{-Cl}$  ;  $Y_3 = \text{H}$  ;



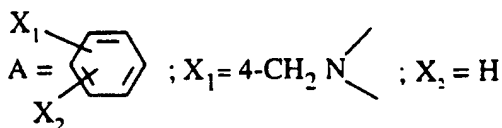


5

Formule brute :  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ Point de fusion :  $138^\circ\text{C}$ .

10

**Exemple 45: 1-[4-(N,N-diméthylaminométhyl)phényl]-5-méthyl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

Formule (I) :  $\text{R} = \text{CH}_3 ; \text{Y}_1 = 5\text{-CH}_3 ; \text{Y}_2 = \text{H} ; \text{Y}_3 = \text{H} ;$ 

15

Purifié par deux chromatographies sur gel de silice successives (éluant  $\text{CHCl}_3$  95 % / méthanol 5 % ; et  $\text{CHCl}_3$  98 % / méthanol 2 %).

Recristallisé dans l'éthanol.

20

Formule brute :  $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ Point de fusion :  $148^\circ\text{C}$ .

**Exemple 46: 1-(5-pyrimidinyl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

25

Formule (I) :  $\text{R} = \text{CH}_3 ; \text{Y}_1 = \text{Y}_2 = \text{Y}_3 = \text{H} ;$  $\text{A} = 5\text{-pyrimidinyl}$ 

Purifié par deux chromatographies sur gel de silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  95 % / acétate d'éthyle 5 % et  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  90 % / acétate d'éthyle 10 %).

30

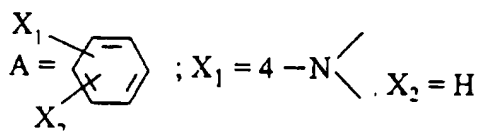
Recristallisé dans le 2-méthoxyéthanol.

Formule brute :  $C_{19}H_{15}N_3O_2S$

Point de fusion :  $200^{\circ}C$ .

**Exemple 47: Chlorhydrate de 1-[4-(N,N-diméthylaminophényl)]-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

Formule (I) :  $R = CH_3$  ;  $Y_1 = Y_2 = Y_3 = H$  ;



La base a été purifiée par deux chromatographies sur gel de silice successives (éluant  $CH_2Cl_2$  et toluène 80 % / acétate d'éthyle 20 %).

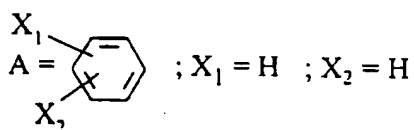
Recristallisé dans le 2-méthoxyéthanol.

Formule brute :  $C_{23}H_{22}N_2O_2S$  ; HCl

Point de fusion :  $244^{\circ}C$ .

**Exemple 48: 5-fluoro-1-(4-phényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

Formule (I) :  $R = CH_3$  ;  $Y_1 = 5-F$  ;  $Y_2 = Y_3 = H$  ;



Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant  $CH_2Cl_2$ ).

Recristallisé dans l'acétonitrile puis le 2-méthoxyéthanol.

Formule brute :  $C_{21}H_{16}FNO_2S$

Point de fusion :  $203^{\circ}C$ .

**Exemple 49: 5-fluoro-1-(3-pyridinyl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

Formule (I) :  $R = CH_3$  ;  $Y_1 = 5-F$  ;  $Y_2 = Y_3 = H$  ;  $X_2 = H$  ;  
 $A = 3\text{-pyridinyl}$

5

Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant  $CH_2Cl_2$  95 % /  
 Acétate d'éthyle 5 %).  
 Recristallisé dans de l'isopropanol.

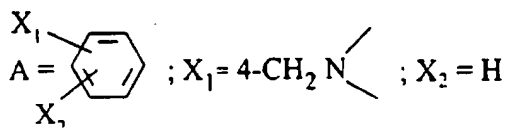
10

Formule brute :  $C_{20}H_{15}FN_2O_2S$   
 Point de fusion :  $179^\circ C$ .

**Exemple 50: 5-fluoro-1-[4-(N,N-diméthylaminométhyl)phényl]-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

15

Formule (I) :  $R = CH_3$  ;  $Y_1 = 5-F$  ;  $Y_2 = Y_3 = H$  ;



20

Purifié par deux chromatographies sur gel de silice successives (éluant  
 $CH_2Cl_2$  95 % / méthanol 5 % et  $CHCl_3$  95 % / isopropylamine 5 %).  
 Recristallisé dans l'éthanol.

25

Formule brute :  $C_{24}H_{23}FN_2O_2S$   
 Point de fusion :  $135^\circ C$ .

**Exemple 51: 5-fluoro-1-(6-méthyl-3-pyridinyl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

30

Formule (I) :  $R = CH_3$  ;  $Y_1 = 5-F$  ;  $Y_2 = Y_3 = H$  ;

A = 6-méthyl-3-pyridinyl

Purifié par deux chromatographies sur gel de silice successives (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  95 % / acétone 5 %).

5 Recristallisé dans le 2-méthoxyéthanol.

Formule brute :  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$

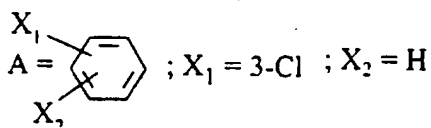
Point de fusion :  $214^\circ\text{C}$ .

10

**Exemple 52: 1-(3-chlorophényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

Formule (I) :  $\text{R} = \text{CH}_3$  ;  $\text{Y}_1 = \text{Y}_2 = \text{Y}_3 = \text{H}$  ;

15



Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant toluène 90 % / Acétate d'éthyle 10 %).

Recristallisé dans le 2-méthoxyéthanol.

20

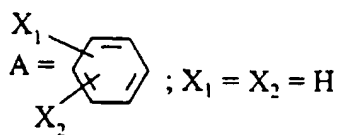
Formule brute :  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}$

Point de fusion :  $194^\circ\text{C}$ .

**Exemple 53: 5-hydroxy-1-(phényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

25

Formule (I) :  $\text{R} = \text{CH}_3$  ;  $\text{Y}_1 = 5\text{-OH}$  ;  $\text{Y}_2 = \text{Y}_3 = \text{H}$  ;



30

Purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  95 % / isopropyl amine 5 %).

Formule brute :  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$

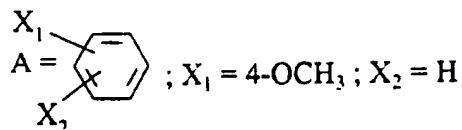
Point de fusion :  $211^\circ\text{C}$ .

5

**Exemple 54 : 1-(4-méthoxyphényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole**

Formule (I) :  $\text{R} = \text{CH}_3$  ;  $\text{Y}_1 = \text{Y}_2 = \text{Y}_3 = \text{H}$  ;

10



Recristallisé dans le 2-méthoxyéthanol.

Formule brute :  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$

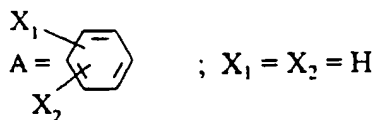
15

Point de fusion :  $202^\circ\text{C}$ .

**Exemple 55 : 4-(1-phényl-2-indolyl)benzène sulfonamide**

Formule (I) :  $\text{R} = \text{NH}_2$  ;  $\text{Y}_1 = \text{Y}_2 = \text{Y}_3 = \text{H}$  ;

20



Une solution de 16.6 g (0.048 mol) de 2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]-1-phényl indole préparé à l'exemple 35, et 200 ml de THF anhydre est refroidi à  $0^\circ\text{C}$ . Ajouter goutte à goutte, 20 ml (0.06 mol) d'une solution 3M de chlorure de méthyl magnésium dans le THF.

25

Laisser remonter la température à l'ambiante. Après 30 mn de réaction, refroidir à nouveau à  $0^\circ\text{C}$  pour introduire goutte à goutte 72 ml (0.072 mol) d'une solution 1M de tributylborane dans le THF. Laisser remonter la température à

30

l'ambiante. Après 30 mn de réaction, porter le mélange au reflux pendant 18 h. Le milieu réactionnel est à nouveau refroidi à 0°C pour introduire une solution de 27.5 g d'acétate de sodium, 18.9 g d'acide hydroxylamine-O-sulfonique et 120 ml d'eau.

5 Laisser réagir 3 h à température ambiante. Décanter, diluer la phase organique avec de l'acétate d'éthyle. Laver avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> puis de NaCl. Sécher sur MgSO<sub>4</sub> et concentrer. Le composé obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant CHCl<sub>3</sub> 95 % / isopropylamine 5 %) et recristallisé dans le toluène pour donner 3.6 g de 4-(1-phényl-2-indolyl)benzène sulfonamide.

10

Formule brute : C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

Point de fusion : 172°C.

15

20

25

30

## PHARMACOLOGIE

### Inhibition des activités enzymatiques COX1 et COX2

5 La molécule étudiée est préincubée pendant 10 minutes à 25°C avec 2U de COX1 (enzyme purifiée de vésicules séminales de bélier) ou 1U de COX2 (enzyme purifiée de placenta de mouton). L'acide arachidonique (6  $\mu$ M pour la COX1, 4  $\mu$ M pour la COX2) est ajouté dans le milieu réactionnel et une incubation de 5 minutes à 25°C est réalisée. Au terme de l'incubation, la réaction enzymatique est  
10 arrêtée par un ajout de HCl 1N et la PGE2 produite est dosée par EIA.

Les résultats sont exprimés sous forme de pourcentage d'inhibition des activités enzymatiques COX1 et COX2, et correspondent à des moyennes  $\pm$  écarts-types à la moyenne de 4 déterminations.

15

20

25

| Exemple | % d'inhibition de l'activité COX 2 |                    | CI <sub>50</sub> (nM) | % d'inhibition de l'activité COX 1 |                    | CI <sub>50</sub> (nM) |
|---------|------------------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------------------|--------------------|-----------------------|
|         | 10 <sup>-5</sup> M                 | 10 <sup>-7</sup> M |                       | 10 <sup>-5</sup> M                 | 10 <sup>-7</sup> M |                       |
| 31      | 83 $\pm$ 2                         | 29 $\pm$ 2         | 181                   | 36 $\pm$ 14                        | 4 $\pm$ 4          | > 10000               |
| 34      | 89 $\pm$ 2                         | 45 $\pm$ 6         | 139                   | 29 $\pm$ 5                         | 2 $\pm$ 2          | > 10000               |
| 35      | 88 $\pm$ 2                         | 70 $\pm$ 5         | 207                   | 23 $\pm$ 6                         | 2 $\pm$ 2          | > 10000               |
| 36      | 95 $\pm$ 0                         | 51 $\pm$ 3         | 78                    | 57 $\pm$ 4                         |                    |                       |
| 42      | 91 $\pm$ 1                         | 37 $\pm$ 8         |                       | 2 $\pm$ 1                          |                    |                       |
| 47      | 81 $\pm$ 4                         | 32 $\pm$ 3         | 89                    | 76 $\pm$ 8 à 10 <sup>-4</sup> M    |                    |                       |
| 48      | 82 $\pm$ 3                         |                    | 96                    | 72 $\pm$ 8 à 10 <sup>-4</sup> M    |                    |                       |
| 55      | 95 $\pm$ 1                         | 67 $\pm$ 8         | 15                    | 97 $\pm$ 0                         | 6 $\pm$ 2          | 642                   |

30

## TOXICOLOGIE

Les premières études de toxicologie réalisées montrent que les produits des  
5 exemples n'induisent aucun effet délétère après absorption orale chez le rat de  
doses pouvant aller jusqu'à 300 mg/kg.

10

15

20

25

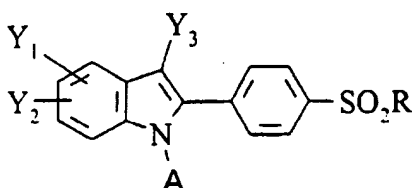
30



## REVENDECATIONS

1. Dérivés de 1,2-diarylindole caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I):

5



Formule (I)

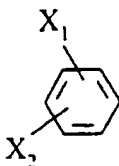
10 dans laquelle :

R représente :

- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical halogéno alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement -NH<sub>2</sub>,

15 A représente :

- un cycle aromatique :



dans lequel X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> représentent indépendamment :

- 20
- l'atome d'hydrogène,
  - un atome d'halogène,
  - un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
  - un radical trifluorométhyle,
  - un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> dans lequel
- 25
- n est un nombre entier de 0 à 2,
  - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
  - un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
  - un groupement SO<sub>2</sub>R, R ayant la même signification que ci-dessus,
- 30
- ou encore X<sub>1</sub> et X<sub>2</sub> forment ensemble un groupement méthylène dioxy,

A peut également représenter un hétérocycle thiophène, furane, pyridine ou pyrimidine

$Y_1$  et  $Y_2$  représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- 5 - un atome d'halogène,
- un radical  $OR'$ ,  $R'$  représentant l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement  $SO_2R$ ,  $R$  ayant la même signification que ci-dessus.

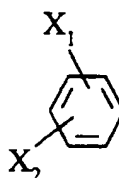
10  $Y_3$  représente :

- l'atome d'hydrogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone.

2. Dérivés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que :

15 R représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone, ou un groupement  $NH_2$

A représente un cycle aromatique:



20 dans lequel  $X_1$  et  $X_2$  représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un radical O-alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- 25 - un radical  $(CH_2)_nN R_1 R_2$  dans lequel :

-  $n$  est égal à 0 ou 1,

-  $R_1$  et  $R_2$  représentent un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,

ou encore  $X_1$  et  $X_2$  forment ensemble un groupement méthylène dioxy,

30 A représente un hétérocycle thiophène, pyridine ou pyrimidine

$Y_1$  et  $Y_2$  représentent indépendamment :

- l'atome d'hydrogène,
- un atome d'halogène,
- un groupement OH,
- 5 - un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement  $SO_2R$ , R ayant la même signification que ci-dessus,

$Y_3$  représente:

- l'atome d'hydrogène,
- 10 - un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone.

3. Dérivés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce que R représente le radical méthyle ou le radical  $NH_2$

4. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que  $X_1$  représente l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, le radical méthyle ou le
- 15 radical  $N(CH_3)_2$  et  $X_2$  représente l'atome d'hydrogène.

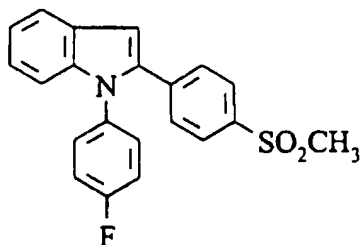
5. Dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce que  $Y_1$  représente l'atome d'hydrogène, l'atome de fluor et  $Y_2$  l'atome d'hydrogène.

6. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les composés suivants :

20

1-(4-fluorophényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

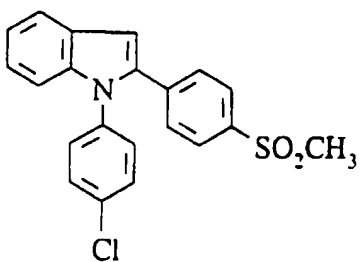
25



30

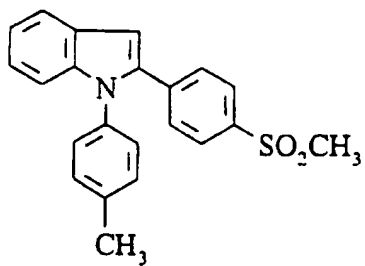
1-(4-chlorophényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

5



1-(4-méthylphényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

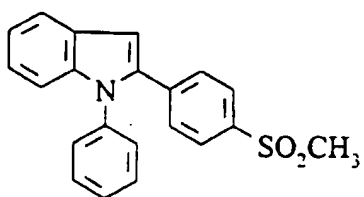
10



15

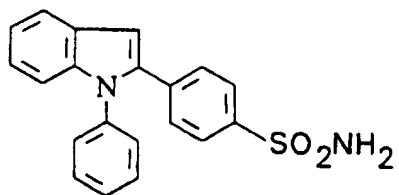
1-phényl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

20



4-(1-phényl-2-indolyl)benzène sulfonamide

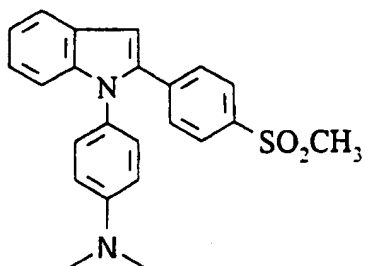
25



30

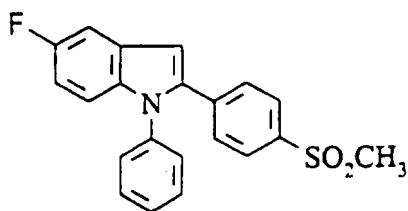
1-(4-diméthylaminophényl)-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

5



5-fluoro-1-phényl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]indole

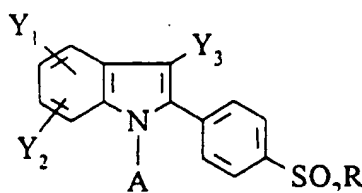
10



15

7. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce qu'il comprend la réaction d'un composé de formule (II)

20



Formule (II)

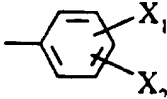
dans laquelle  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  sont tels que définis à la revendication 1 et  $R'$  représente un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical halogénoalkyle de 1 à 6 atomes de carbone avec un composé de formule (III)

25



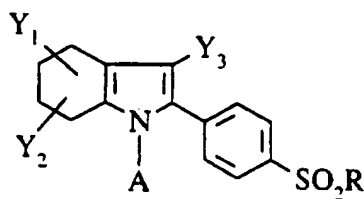
Formule (III)

30

dans laquelle A représente un noyau aromatique ,  $X_1$  et  $X_2$  étant

tels que définis à la revendication 1 ou un hétérocycle pyridine, pyrimidine ou thiophène et X représente un atome d'halogène, par chauffage dans un solvant organique comme la N-méthyl pyrrolidone par exemple à une température comprise entre 150 et 220°C en présence d'une base comme le carbonate de sodium par exemple et de catalyseur métallique comme des sels de cuivre par exemple ; les composés de formule (I) dans laquelle R représente le groupement -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> pouvant être préparés à partir des composés de formule (I) dans laquelle R représente le radical méthyle par action d'une base et de trialkyl borane dans un solvant organique comme le tétrahydrofurane au reflux suivi de l'action de l'hydroxyamine O-sulfonique.

8. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications de 1 à 6 caractérisé en ce qu'il comprend la déshydrogénation de dérivés de formule (XI)



Formule (XI)

dans laquelle  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , R et A sont tels que définis à la revendication 1, cette déshydrogénation pouvant être réalisée en présence d'un catalyseur tel que le Pd/C à 10 % par exemple dans un solvant organique tel que le mésitylène et à des températures variant de la température ambiante à 250°C ou encore par des méthodes faisant intervenir des quinones comme par exemple l'orthochloranil ou la DDQ en présence de solvant tel que phénétol.

9. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 6, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

10. Composition pharmaceutique à activité anti-inflammatoire et antalgique, caractérisée en ce qu'elle renferme une quantité pharmaceutiquement efficace d'un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 6, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

11. Composition pharmaceutique utile dans la prévention du cancer, en particulier l'adénocarcinome, la prévention des maladies neurodégénératives particulièrement la maladie d'Alzheimer, la prévention du Stroke, l'épilepsie et la prévention du travail utérin prématuré caractérisée en ce qu'elle renferme une quantité pharmaceutiquement efficace d'un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications de 1 à 6 incorporé dans un excipient, véhicule ou un support pharmaceutiquement acceptable.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, 10 ou 11 caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de gélules, de comprimés dosés de 1 mg à 1000 mg ou sous forme de préparations injectables dosées de 0,1 mg à 500 mg.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Patent Application No

PCT/FR 97/01432

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D209/10 A61K31/40 C07D409/04 C07D401/04 C07D405/04  
C07D403/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A        | WO 96 06840 A (MERCK FROSST CANADA INC.) 7<br>March 1996<br>see examples 4,5<br>---  | 1,9,10                |
| A        | JAMES J. LI ET AL: "Novel terphenyls as<br>selective cyclooxygenase-2 inhibitors ..."<br>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,<br>vol. 39, no. 9, - 26 April 1996 WASHINGTON<br>US,<br>pages 1846-1856, XP000671391<br>see figure 1; tables 2,3<br>--- | 1,9,10                |
| A        | US 5 510 368 A (MERCK FROSST CANADA INC.)<br>23 April 1996<br>see claims<br>---<br>-/--  | 1,9,10                |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 1997

Date of mailing of the international search report

09/12/1997

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/FR 97/01432

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A        | <p>WENDELL WILKIE WILKERSON ET AL:<br/> "Antiinflammatory 4,5-diarylpyrroles. 2.<br/> Activity as a function of cyclooxygenase-2<br/> inhibition"<br/> JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,<br/> vol. 38, no. 20, - 29 September 1995<br/> WASHINGTON US,<br/> pages 3895-3901, XP002030129<br/> see page 3895 - page 3896<br/> -----</p> | 1,9,10                |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01432

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                   | Publication<br>date                          |
|---|---------------------|--|--|
| WO 9606840 A                              | 07-03-96            | US 5521213 A<br>AU 3249295 A<br>CA 2197895 A<br>EP 0778834 A | 28-05-96<br>22-03-96<br>07-03-96<br>18-06-97 |
| US 5510368 A                              | 23-04-96            | AU 5683196 A<br>WO 9637468 A                                 | 11-12-96<br>28-11-96                         |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 97/01432

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07D209/10 A61K31/40 C07D409/04 C07D401/04 C07D405/04  
C07D403/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| A         | WO 96 06840 A (MERCK FROSST CANADA INC.) 7<br>mars 1996<br>voir exemples 4,5<br>---   | 1,9,10                        |
| A         | JAMES J. LI ET AL: "Novel terphenyls as<br>selective cyclooxygenase-2 inhibitors ..."<br>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,<br>vol. 39, no. 9, - 26 avril 1996 WASHINGTON<br>US,<br>pages 1846-1856, XP000671391<br>voir figure 1; tableaux 2,3<br>--- | 1,9,10                        |
| A         | US 5 510 368 A (MERCK FROSST CANADA INC.)<br>23 avril 1996<br>voir revendications<br>---<br>-/--  | 1,9,10                        |



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (celle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 novembre 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09/12/1997

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 97/01432

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| A         | <p>WENDELL WILKIE WILKERSON ET AL:<br/> "Antiinflammatory 4,5-diarylpyrroles. 2.<br/> Activity as a function of cyclooxygenase-2<br/> inhibition"<br/> JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,<br/> vol. 38, no. 20, - 29 septembre 1995<br/> WASHINGTON US,<br/> pages 3895-3901, XP002030129<br/> voir page 3895 - page 3896<br/> -----</p> | 1,9,10                        |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dema. internationale No

PCT/FR 97/01432

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| WO 9606840 A                                    | 07-03-96               | US 5521213 A                            | 28-05-96               |
|   |                        | AU 3249295 A                            | 22-03-96               |
|   |                        | CA 2197895 A                            | 07-03-96               |
|   |                        | EP 0778834 A                            | 18-06-97               |
| -----   |                        |   |                        |
| US 5510368 A                                    | 23-04-96               | AU 5683196 A                            | 11-12-96               |
|   |                        | WO 9637468 A                            | 28-11-96               |
| -----   |                        |   |                        |

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**